

① NUMERO	DATOS DE PRIORIDAD ③② FECHA	③③ PAIS	A1 ③② PATENTE DE INVENCIÓN
			③① NUMERO DE SOLICITUD 549022
			③② FECHA DE PRESENTACION

③① SOLICITANTE(S) INKE, S. A. DOMICILIO SANT ANDREU DE LA BARCA (Barcelona) Pol. Ind. "Can Pelegrí"	NACIONALIDAD ESPAÑOLA
--	--------------------------

③② INVENTOR(ES) D. Eusebio MONTSERRAT FABA

③③ TITULAR(ES)

③① N.º DE PUBLICACION 8604940	③④ FECHA DE PUBLICACION	③⑤ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)
---	-------------------------	--------------------------------------	---

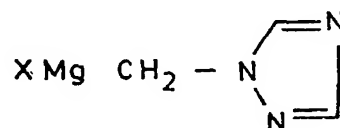
③⑥ Int. Cl. C07D 403/06 A01N 43/653, A61K 31/41
--

③④ TITULO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL 2-(2,4-DIFLUOROFENIL)-1,3-BIS(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)-PROPAN-2-OL.
--

③⑦ RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)
--

La presente patente de invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, compuesto de síntesis con interesantes propiedades antifúngicas.

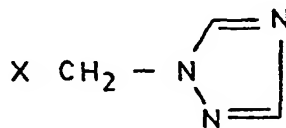
- 5 El procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, objeto de la presente invención, consiste en hacer reaccionar la 2',4'-difluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetofenona con un compuesto organometálico de fórmula general I.



I

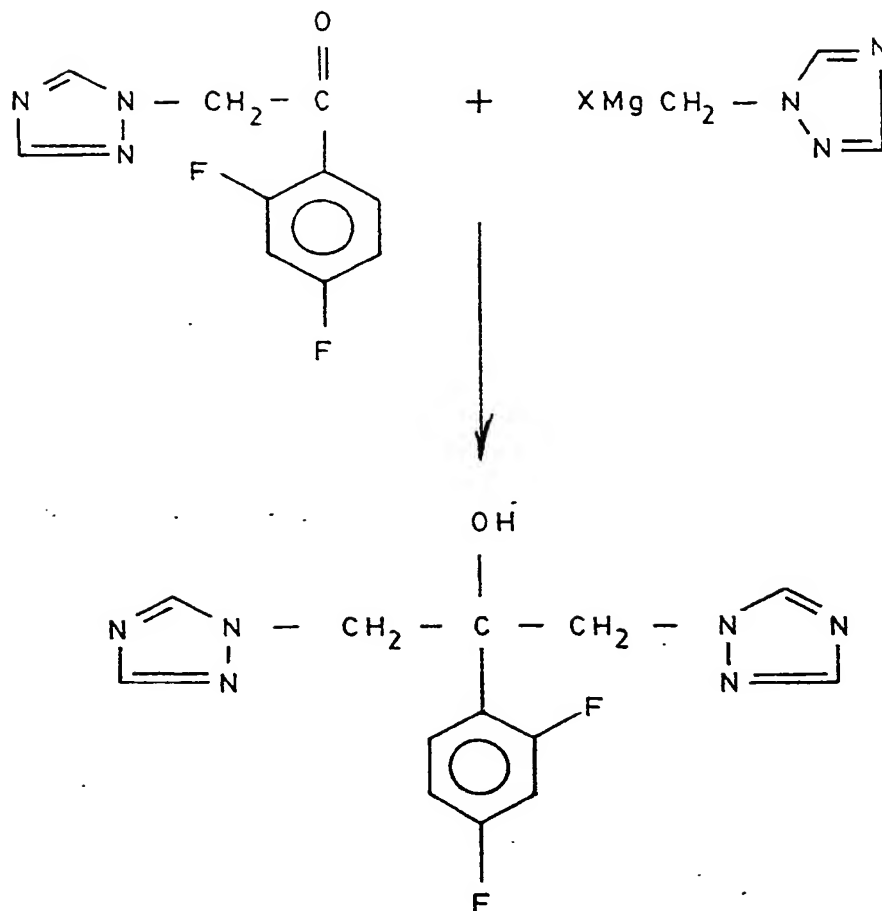
- 10 siendo X=cloro, bromo o iodo, en un disolvente inerte y aislar el producto deseado por los métodos convencionales.

El compuesto de fórmula general I es un reactivo de Grignard, fácilmente obtenible por reacción del magnesio con un compuesto de fórmula general II



II

La reacción química que tiene lugar en dicho procedimiento se puede esquematizar de la forma siguiente:



Es aconsejable utilizar un ligero exceso (5 al 10%) del compuesto de fórmula general I respecto a la relación molar 1:1 de la reacción estequiométrica.

La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, hexano, etc. o sus mezclas.

El proceso puede realizarse a temperaturas comprendidas entre 0°C y la de reflujo del disolvente elegido de preferencia entre 10° y 40°C.

Finalizada la reacción, se aísla el producto deseado por los métodos convencionales y se recrystaliza en un disolvente orgánico tal como isopropanol, acetato de etilo, etc. o sus mezclas con hexano para dar el 2-(2,4-difluorofenil)-
5 -1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, químicamente puro.

A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención descrito en la presente memoria, se detallan a continuación unos ejemplos prácticos.

10 EJEMPLO 1

- a) A una suspensión a temperatura ambiente de 267 mg (11 mmols) de virutas de magnesio en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno se añade lentamente durante media hora una solución de 1,78 g (11 mmols) de 1-
15 -bromometil-1H-1,2,4-triazol (compuesto de fórmula general II, X=Br) en 10 mL de tetrahidrofurano. Para iniciar la formación del reactivo de Grignard si es necesario se añade 1 gota de 1,2-dibromoetano. Se mantiene la mezcla en agitación hasta práctica desaparición de las virutas de magnesio.
- 20 b) A una mezcla de 2,23 g (10 mmols) de 2',4'-difluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetofenona y 15 mL de tetrahidrofurano se añaden lentamente durante media hora y a temperatura ambiente la solución obtenida en el apartado a) (compuesto de fórmula general I, X=Br). finalizada la adición se
25 deja en agitación a 25°C durante 1 hora. Se añaden 20 mL de solución acuosa de cloruro amónico (10%). Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se recrystaliza 2 veces

con acetato de etilo/hexano para dar 1,22 g (40% de rendimiento) de 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol de p.f.: 139-140°C.

El análisis elemental da la fórmula $C_{13}H_{12}F_2N_6O$; (P.M.: 306,28)

5 % Calculado: C: 50,98; H: 3,94; N: 27,43; F: 12,40

% Hallado: C: 51,13; H: 3,81; N: 27,33; F: 12,50

EJEMPLO 2

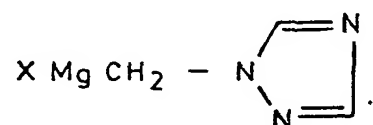
a) A una suspensión a temperatura ambiente de 267 mg (11 mmols) de virutas de magnesio en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno se añade lentamente
10 durante media hora una solución de 1,29 g (11 mmols) de 1-clorometil-1H-1,2,4-triazol (compuesto de fórmula general II, X=Cl) en 10 mL de tetrahidrofurano. Para iniciar la formación del reactivo de Grignard si es necesario se añade 1 gota de
15 1,2-dibromoetano. Se mantiene la mezcla en agitación hasta práctica desaparición de las virutas de magnesio.

b) A una mezcla de 2,23 g (10 mmols) de 2',4'-difluor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetofenona y 15 mL de tetrahidrofurano se añaden lentamente durante media hora y a temperatura ambiente la solución obtenida en el apartado a) (compuesto de fórmula general I, X=Cl). Finalizada la adición se deja en agitación a 25°C durante 1 hora. Se añaden 20 mL de solución acuosa de cloruro amónico (10%). Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad.
25 El residuo se recrystaliza 2 veces con acetato de etilo/hexano para dar 1,68 g (55% de rendimiento) de 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol con las mismas características que el producto obtenido en el Ejemplo 1.

- . -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, que consiste esencialmente en hacer reaccionar la 2',4'-difluor-
-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetofenona con un compuesto orga-
5 nometálico de fórmula general I



I

siendo X=cloro, bromo o iodo, en un disolvente inerte y aislar el producto deseado por los métodos convencionales.

2. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, se-
10 gún la reivindicación 1, caracterizado porque es aconsejable utilizar un ligero exceso (5 al 10%) del compuesto de fórmula general I respecto a la relación molar 1:1 de la reacción estequiométrica.

3. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, se-
15 gún las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el medio disolvente inerte es un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, hexano, etc. o sus mezclas.

4. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, se-
20 gún las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque el

proceso puede efectuarse a temperaturas comprendidas entre 0°C y la de reflujo del disolvente elegido, de preferencia entre 10°C y 40°C.

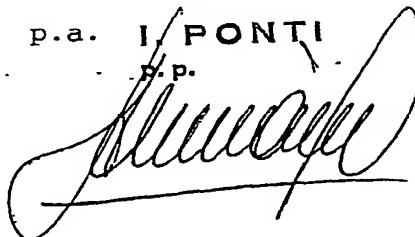
5. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol.

La presente memoria descriptiva consta de siete hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 19 de noviembre de 1985

INKE, S. A.

p.a. I. PONTI
p.p.

A large, stylized handwritten signature in dark ink, appearing to read 'I. Ponti', is written over a horizontal line.